

論文審査の結果の要旨

氏名：高 根 希世子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： Aberrant promoter methylation of *PPP1R3C* and *EFHD1* in plasma of colorectal cancer patients

（血漿中 DNA メチル化マーカー *PPP1R3C* と *EFHD1* 測定による大腸癌スクリーニング）

審査委員：（主 査） 教授 逸 見 明 博

（副 査） 教授 石 井 敬 基 教授 増 田 英 樹

教授 増 田 し の ぶ

本研究は大腸癌の検出に有用な新規メチル化遺伝子を検出することを目的として行われた。

方法：以前に報告した大腸癌組織 149 検体において 75%以上の頻度で CpG アイランドがメチル化されているが正常組織ではメチル化のない 12 の候補遺伝子を選び、その中からエピゲノムマーカーとして測定可能な新規メチル化マーカー候補遺伝子を 7 つ選択した。これらの新規メチル化マーカー候補遺伝子について、大腸癌患者 120 人と健常者 96 人の血漿より cfDNA を抽出し、バイサルファイト処理後に methylation-specific PCR を行い、パイオシーケンス法で配列を決定して CpG アイランドのメチル化の頻度を比較検討した。

結果：新規メチル化マーカー候補遺伝子として *PPP1R3C* 及び *EFHD1* の 2 種類を選択した。それぞれのマーカーの組織及び血漿のメチル化陽性率は高い相関を示した ($p < 0.001$)。 *PPP1R3C* の血漿中における感度は 81%、特異度 81%、 *EFHD1* では感度 63%、特異度 78%であった。また、上記 2 遺伝子のうち少なくとも 1 遺伝子のメチル化で陽性とした場合の感度は 90%、特異度は 64%であった。一方、2 遺伝子がともにメチル化している場合は感度 53%、特異度 96%であった。さらにステージ 1 及び 2 においても、同一患者での CEA 及び CA19-9 の感度・特異度と比較して有意に高い正診率であった。

本研究は、新規メチル化遺伝子である *PPP1R3C* 及び *EFHD1* を発見し、これらが、これらが、大腸癌、特に早期癌のスクリーニングに有用であることを示した。今後の臨床応用に一石を投じる価値ある論文である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 28 年 2 月 17 日